

10/650-006

09.22.03

(19) 【発行国】 日本国特許庁 (JP)
(12) 【公報種別】 公開特許公報 (A)
(11) 【公開番号】 特開平 10-330257
(43) 【公開日】 平成 10 年 (1998) 12 月 15 日
(54) 【発明の名称】 眼局所用サイトカイン産生抑制剤
(51) 【国際特許分類第 6 版】

A61K 31/275 ABL

AED

9/107

【F I】

A61K 31/275 ABL

AED

9/107 U

【審査請求】 未請求

【請求項の数】 7

【出願形態】 OL

【全頁数】 8

(21) 【出願番号】 特願平 9-143915

(22) 【出願日】 平成 9 年 (1997) 6 月 2 日

(71) 【出願人】

【識別番号】 000199175

【氏名又は名称】 千寿製薬株式会社

【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区平野町 2 丁目 5 番 8 号

(71) 【出願人】

【識別番号】 000003160

【氏名又は名称】 東洋紡績株式会社

(19) [Publication Office] Japanese Patent Office (JP)
(12) [Kind of Document] Japan Unexamined Patent Publication (A)
(11) [Publication Number of Unexamined Application] Japan Unexamined Patent Publication Hei 10 - 330257
(43) [Publication Date of Unexamined Application] 1998 (1998) December 15 day
(54) [Title of Invention] CYTOKINE PRODUCTION INHIBITION AGENT FOR EYE TOPICAL
(51) [International Patent Classification 6th Edition]

A61K 31/275 ABL

AED

9/107

[FI]

A61K 31/275 ABL

AED

9/107 U

[Request for Examination] Examination not requested

[Number of Claims] 7

[Form of Application] OL

[Number of Pages in Document] 8

(21) [Application Number] Japan Patent Application Hei 9 - 143915

(22) [Application Date] 1997 (1997) June 2 day

(71) [Applicant]

[Applicant Code] 000199175

[Name] SENJU PHARMACEUTICAL CO. LTD. (DB 69-054-0430)

[Address] Osaka Prefecture Osaka City Chuo-ku Hirano machi 2-5-8

(71) [Applicant]

[Applicant Code] 000003160

[Name] TOYOBO CO. LTD. (DB 69-053-8160)

【住所又は居所】大阪府大阪市北区堂島浜2丁目2番8号

[Address] Osaka Prefecture Osaka City Kita-ku Dojimahama 2-2-8

(72) 【発明者】

(72) [Inventor]

【氏名】望月 學

[Name] Mochizuki 學

【住所又は居所】福岡県福岡市南区長住6丁目3番25号

[Address] Fukuoka Prefecture Fukuoka City Minami-ku long residence 6-Chome third 25 number

(72) 【発明者】

(72) [Inventor]

【氏名】佐川 公嬌

[Name] public Isamu Sakawa

【住所又は居所】福岡県久留米市諏訪野町2570番地8-704

[Address] Fukuoka Prefecture Kurume City Suwa Noma chi 257 0 8 - 704

(72) 【発明者】

(72) [Inventor]

【氏名】田口 裕朗

[Name] Taguchi Hiroaki

【住所又は居所】滋賀県大津市堅田2丁目1番1号東洋紡績株式会社総合研究所内

[Address] Inside of Shiga Prefecture Otsu City Katada 2-1-1 Toyobo Co. Ltd. (DB 69-053-8160) Central Research Laboratory

(72) 【発明者】

(72) [Inventor]

【氏名】奥村 敦司

[Name] Okumura Atsushi

【住所又は居所】兵庫県西宮市小松北町2丁目4番5-202号

[Address] Hyogo Prefecture Nishinomiya City Komatsu Kita-machi 2-Chome 4 turn 5 - 202 number

(74) 【代理人】

(74) [Attorney(s) Representing All Applicants]

【弁理士】

[Patent Attorney]

(57) 【要約】

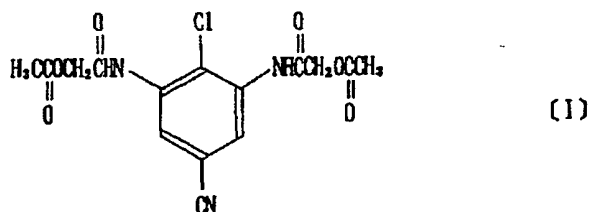
(57) [Abstract]

【解決手段】 式〔1〕：

[Means of Solution] Formula [1] :

【化1】

[Chemical Formula 1]



で表されるアミド化合物を有効成分として含有する眼局所用サイトカイン産生抑制剤。

So cytokine production inhibition agent for eye topical which contains amide compound which is displayed as active ingredient.

【効果】 化合物〔1〕は眼局所における優れたサイトカイン産生抑制作用、特にIL-6産生抑制作用およびTNF- α 産生抑制作用を有し、さらに、この眼局所におけるサイトカイン産生抑制作用による、眼疾

[Effect(s)] Compound [1] in eye locality, it was superior cytokine production inhibition effect, Especially IL-6 production inhibition effect and TNF- α production inhibition effect to possess, Furthermore, with cytokine

患、例えばぶどう膜炎等の眼炎症や、慢性炎症性疾患（ベーチェット病、サルコイドーシス等）においてみられる虹彩毛様体炎等の眼症状、自己免疫疾患（慢性関節リウマチ、若年性関節リウマチ等）においてみられる上強膜炎、強膜炎、乾性角結膜炎、ぶどう膜炎、虹彩毛様体炎等の眼症状、感染症（ウイルス感染症等）による角膜炎、虹彩炎等の眼症状等の予防・治療に有用である。

production inhibition effect in this eye locality, iris ciliary body flame or other eye symptom which it can try putting in ophthalmic disease, for example uveitis or other eye inflammation and chronic inflammatory disease (Such as Behcet's disease and sarcoid), in addition to fact that trying putting in the autoimmune disease (Such as chronic rheumatoid arthritis and young characteristic rheumatoid arthritis), scleritis, scleritis and dry angular conjunctivitis, the uveitis and iris ciliary body flame or other eye symptom, with infection (Such as viral infection) it is useful in corneal inflammation and iritis or other eye symptom or other prevention and treatment.

【特許請求の範囲】

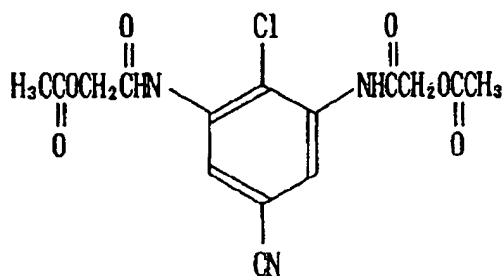
[Claim(s)]

【請求項 1】 式〔1〕：

[Claim 1] Formula [1]：

【化 1】

[Chemical Formula 1]



〔1〕

で表されるアミド化合物を有効成分として含有する眼局所用サイトカイン産生抑制剤。

So cytokine production inhibition agent for eye topical which contains amide compound which is displayed as active ingredient.

【請求項 2】 サイトカインがインターロイキン 6 である請求項 1 記載のサイトカイン産生抑制剤。

[Claim 2] Cytokine production inhibition agent which is stated in Claim 1 where cytokine is interleukin 6.

【請求項 3】 サイトカインが TNF- α である請求項 1 記載のサイトカイン産生抑制剤。

[Claim 3] Cytokine production inhibition agent which is stated in Claim 1 where cytokine is TNF - .

【請求項 4】 点眼剤の形態である請求項 1～3 のいずれかに記載のサイトカイン産生抑制剤。

[Claim 4] Cytokine production inhibition agent which is stated in any of Claim 1 to 3 which is a form of ophthalmic solution.

【請求項 5】 水性懸濁点眼剤の形態である請求項 4 記載のサイトカイン産生抑制剤。

[Claim 5] Cytokine production inhibition agent which is stated in Claim 4 which is a form of aqueous suspension ophthalmic solution.

【請求項 6】 請求項 1 記載の式〔1〕で表されるアミド化合物を 0.01～10 (W/V) % の濃度で含有する請求項 5 記載のサイトカイン産生抑制剤。

[Claim 6] Cytokine production inhibition agent which is stated in Claim 5 which contains amide compound which is displayed with Formula [1] which is stated in Claim 1 with the concentration of 0.01 to 10 (W/V) %.

【請求項 7】 請求項 1 記載の式〔1〕で表されるアミド化合物を 0.1～3 (W/V) % の濃度で含有する請求項 5 記載のサイトカイン産生抑制剤。

[Claim 7] Cytokine production inhibition agent which is stated in Claim 5 which contains amide compound which is displayed with Formula [1] which is stated in Claim 1 with the concentration of 0.1 to 3 (W/V) %.

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、後記式〔1〕で表されるアミド化合物（以下、化合物〔1〕という）を有効成分として含有する眼局所用サイトカイン産生抑制剤に関し、特にインターロイキン6（以下、IL-6と称する）およびTNF- α （tumor necrosis factor- α ：腫瘍壊死因子 α ）の産生抑制剤に関する。

【0002】

【従来の技術】近年、in vitroでの多くの研究から、IL-6、TNF- α 、IL-1、IL-8、INF γ （インターフェロン γ ）等の炎症性サイトカインについて、感染や炎症等の刺激にともなってその発現が著明に誘導されることが明らかとなっている。これらの炎症性サイトカインは、炎症急性期蛋白（フィブリノーゲン、C反応性蛋白等）の合成や線維芽細胞、血管内皮細胞等の増殖を誘導する機能を有することが報告されている。これらのサイトカインは、RA（慢性関節リウマチ）等の自己免疫疾患、炎症性疾患、感染症、腫瘍等の患部において過剰に産生され、この産生されたサイトカインが病態形成に深く関与している。実際、RAに関しては、抗TNF- α の抗体や抗IL-6受容体抗体を患者に投与することによって症状が劇的に改善されることが報告されており、すでに臨床応用の段階に入っている。これらのことから、サイトカインが病態形成に関与している他の疾患、例えば眼疾患においても、サイトカインの産生や発現をコントロールすることによる治療の可能性が考えられる。このため、眼局所においてサイトカインの産生抑制作用を有し、眼疾患の予防・治療に有効である薬剤の開発が待ち望まれている。

【0003】ところで、特開平1-121256号公報には、化合物〔1〕を含む特定のアミド化合物が経口投与等で優れた抗アレルギー作用を有するものであり、即時型アレルギー反応を強力に抑制する作用を有するので、即時型アレルギーに分類される気管支喘息、じん麻疹、アレルギー性鼻炎の予防および治療に対して有用であることが記載されている。しかし該アミド化合物が眼局所においてサイトカインの産生を抑制する作用を有し、この作用により眼疾患を予防・治療しうることについては記載されていない。

[Description of the Invention]

[0001]

[Technological Field of Invention] This invention regards cytokine production inhibition agent for eye topical which contains amide compound (Below, compound [1] you call) which is displayed with postscript Formula [1] as active ingredient, the especially interleukin 6 (Below, it names IL-6.) and it regards production inhibition agent of TNF- (tumor necrosis factor-: tumor necrosis factor).

[0002]

[Prior Art] Recently, with in vitro revelation is induced has become clear remarkably densely from many researches, concerning IL-6, the TNF-, IL-1, IL-8 and INF (interferon) or other inflammatory cytokine, attendant upon infection and inflammation or other stimulus. These inflammatory cytokine have function which induces synthesis and the fibroblast and endothelium cell or other multiplication of inflammation acute stage protein (Such as fibrinogen and C reactivity protein), it is reported densely. These cytokine are produced by excess in RA (chronic rheumatoid arthritis) or other autoimmune disease, inflammatory disease, the infection and tumor or other afflicted part, this cytokine which is produced has participated in disease formation deeply. Really, symptom is improved play by antibody of anti-TNF- and the fact that anti-IL-6 receptor antibody is prescribed to patient in regard to the RA, densely to be reported, it has already entered into the step of clinical application. From these things, other disease where cytokine has participated in disease formation, regarding for example ophthalmic disease, you can think possibility of the treatment by fact that production and revelation of cytokine are controlled. Because of this, it possesses production inhibition effect of cytokine in eye topical, development of drug which is effective to prevention and treatment of ophthalmic disease is anticipated.

[0003] Because by way, being something which possesses anti-allergy action where the specific amide compound which includes compound [1] is superior in oral dosage etc, it possesses action which controls immediately type allergic reaction in tenacity in Japan Unexamined Patent Publication Hei 1-121256 disclosure, it is useful bronchial asthma and dust measles which are classified into immediately type allergy, vis-a-vis the prevention and treatment of allergic rhinitis, it is stated densely. But said amide compound, it possesses action which controls production of cytokine in eye topical with this action ophthalmic disease concerning the prevention and treatment it can do it is

not stated.

【0004】

【発明が解決しようとする課題】従って、本発明は、眼局所において優れたサイトカインの産生抑制作用を発揮する眼局所用薬剤を提供することを目的とする。

[0004]

[Problems to be Solved by the Invention] Therefore, as for this invention, drug for eye topical which shows the production inhibition effect of cytokine which is superior in eye topical is offered densely makes objective.

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記の課題を解決するために鋭意研究を行い、種々の化合物を探索した結果、化合物〔1〕が、眼局所においてサイトカインの産生を副腎皮質ステロイドより強力に抑制する作用を有することを見出した。さらに本発明者らは、化合物〔1〕がこのサイトカイン産生抑制作用により、各種の眼疾患（例えば眼炎症、特にぶどう膜炎等）を予防・治療しうることを見出し、本発明を完成した。

[0005]

[Means to Solve the Problems] These inventors do diligent research in order to solve above-mentioned problem, as for result of searching various compound, compound [1], production of the cytokine has action which is controlled in strength from adrenal cortex steroid in the eye topical, you discovered densely. Furthermore these inventors compound [1] prevention and treatment can do various ophthalmic disease (for example eye inflammation, such as especially uveitis) with this cytokine production inhibition effect, you discovered densely, completed this invention.

【0006】すなわち、本発明は、(1) 式〔1〕：

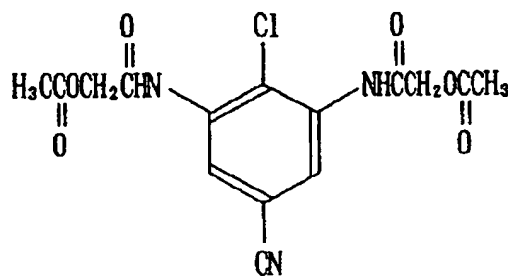
[0006] As for namely, this invention, Formula (1) [1] :

【0007】

[0007]

【化2】

[Chemical Formula 2]



〔1〕

【0008】で表されるアミド化合物を有効成分として含有する眼局所用サイトカイン産生抑制剤、(2) サイトカインがインターロイキン6である上記(1)に記載のサイトカイン産生抑制剤、(3) サイトカインがTNF- α である上記(1)に記載のサイトカイン産生抑制剤、(4) 点眼剤の形態である上記(1)～(3)のいずれかに記載のサイトカイン産生抑制剤、(5) 水性懸濁点眼剤の形態である上記(4)に記載のサイトカイン産生抑制剤、(6) 上記(1)に記載の式〔1〕で表されるアミド化合物を0.01～10 (W/V) %の濃度で含有する上記(5)に記載のサイトカイン産生抑制剤、(7) 上記(1)に記載の式〔1〕で表されるアミド化合物を0.1～3 (W/V) %の濃度で含有する上記(5)に記載のサイトカイン産生抑制剤、に関する。

[0008] So contains amide compound which is displayed as active ingredient cytokine production inhibition agent for the eye topical which, It stated in above-mentioned (1) where (2) cytokine is the interleukin 6 cytokine production inhibition agent, It stated in above-mentioned (1) where (3) cytokine is the TNF - cytokine production inhibition agent, It stated in any of above-mentioned (1) to (3) which is a form of (4) ophthalmic solution cytokine production inhibition agent, cytokine production inhibition agent which is stated in above-mentioned (5) which contains amide compound which is displayed with cytokine production inhibition agent which is stated in above-mentioned (5) which contains amide compound which is displayed with cytokine production inhibition agent which is stated in above-mentioned (4) which is a form of (5) aqueous suspension ophthalmic solution and Formula [1] which

is stated in (6) above-mentioned (1) with concentration of 0.01 to 10 (W/V) % and the Formula [1] which is stated in (7) above-mentioned (1) with the concentration of 0.1 to 3 (W/V) %, it regards.

【0009】

【発明の実施の形態】本発明の化合物〔1〕は、例えば特開平1-121256号公報に記載の方法に従って製造することができる。本発明の化合物〔1〕は眼局所において、IL-6、TNF- α 、IL-5等のサイトカインの産生を顕著に抑制する作用を示す。このため眼局所用サイトカイン産生抑制剤、特にIL-6およびTNF- α の産生抑制剤として有利に利用することができる。さらに、化合物〔1〕はこの眼局所におけるサイトカイン産生抑制作用による優れた眼疾患予防・治療効果を示すため、サイトカインが関与する眼疾患、例えば、ぶどう膜炎等の眼炎症や、慢性炎症性疾患（ベーチェット病、サルコイドーシス等）においてみられる虹彩毛様体炎等の眼症状、自己免疫疾患（慢性関節リウマチ、若年性関節リウマチ等）においてみられる上強膜炎、強膜炎、乾性角結膜炎、ぶどう膜炎、虹彩毛様体炎等の眼症状、感染症（ウイルス感染症等）による角膜炎、虹彩炎等の眼症状等の予防・治療に用いることができる。

【0010】本発明の眼局所用サイトカイン産生抑制剤は、眼局所投与用として一般的に使用されているあらゆる製剤形態で用いることができ、例えば点眼剤、眼軟膏剤、ゲル剤等の形態で用いることができるが、特に点眼剤の形態で用いることが好ましい。点眼剤は、水性もしくは非水性点眼剤のいずれでもよく、また、溶液であっても懸濁液であってもよいが、とりわけ水性懸濁点眼剤として用いることが好ましい。

【0011】本発明の眼局所用サイトカイン産生抑制剤が水性点眼液として製剤される場合には、溶媒としては、精製水、注射用水等が使用され、通常水性点眼液に用いられる添加剤を含有させるのがよい。このような添加剤としては、例えば可溶化剤、保存剤、等張化剤、緩衝剤、安定化剤、pH調整剤、懸濁化剤等が用いられる。

【0012】可溶化剤としては、 α 、 β 、 γ -シクロデキストリン等が用いられる。保存剤としては、たとえばパラベン類（パラオキシ安息香酸メチル、パラオ

[0009]

[Embodiment of Invention] Following to method which is stated in for example Japan Unexamined Patent Publication Hei 1-121256 disclosure it can produce the compound [1] of this invention. compound [1] of this invention shows action which controls production of IL-6, TNF- and IL-5 or other cytokine remarkably in eye topical. Because of this it can utilize profitably cytokine production inhibition agent for eye topical, as especially IL-6 and production inhibition agent of TNF-. Furthermore, As for compound [1] ophthalmic disease prevention and treatment effect which is superior in cytokine production inhibition effect in this eye topical is shown for sake of, iris ciliary body flame or other eye symptom which it can try putting in the ophthalmic disease, for example uveitis or other eye inflammation and chronic inflammatory disease (Such as Behcet's disease and sarcoid) where cytokine participates, in addition to fact that trying putting in autoimmune disease (Such as chronic rheumatoid arthritis and young characteristic rheumatoid arthritis), scleritis, scleritis and dry angular conjunctivitis, uveitis and the iris ciliary body flame or other eye symptom, you can use for corneal inflammation and the iritis or other eye symptom or other prevention and treatment with infection (Such as viral infection).

[0010] Be able to use with all formulation type which are used generally as one for eye topical administration, you can use cytokine production inhibition agent for eye topical of this invention, with the for example ophthalmic solution, eye ointment and gel agent or other form, but it uses with form of the especially ophthalmic solution, it is desirable densely. ophthalmic solution, it is good with whichever of aqueous or nonaqueous ophthalmic solution, in addition, with solution and it is good with suspension, but it uses especially as aqueous suspension ophthalmic solution it is desirable densely.

[0011] When cytokine production inhibition agent for eye topical of this invention formulation it is done as the aqueous eyedrop liquid, purified water and water for injection etc are used as solvent, it is good to contain additive which usually is used for the aqueous eyedrop liquid. As this kind of additive, it can use for example solubilizer, preservative, isotonic agent, the buffer, stabilizer, pH adjustment agent and suspending agent etc.

[0012] As solubilizer, it can use, and -cyclodextrin etc. As preservative, for example paraben (Such as methyl p-hydroxybenzoate and propyl p-

キシ安息香酸プロピル等)、逆性石鹼類(たとえば塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、グルコン酸クロルヘキシジン、塩化セチルピリジニウム等)、アルコール誘導体(たとえばクロロブタノール、フェネチルアルコール、ベンジルアルコール等)、有機酸およびその塩類(たとえばデヒドロ酢酸ナトリウム、ソルビン酸またはその塩類等)、フェノール類(たとえばパラクロルメトキシフェノール、パラクロルメタクレゾール等)、有機水銀剤(たとえばチメロサル、硝酸フェニル水銀、ニトロメゾール等)等が用いられる。

【0013】また、等張化剤としては、たとえば塩化ナトリウム、ソルビトール、マンニトール、グリセリン等が用いられ、緩衝剤としては、たとえばリン酸塩(リン酸、リン酸ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム等)、ホウ酸塩(ホウ酸、ホウ砂等)、クエン酸塩(クエン酸、クエン酸ナトリウム等)、酢酸塩(酢酸ナトリウム等)、アミノ酸塩(ϵ -アミノカプロン酸、グルタミン酸ナトリウム等)等が用いられ、安定化剤(キレート剤)としては、たとえばエデト酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、縮合リン酸ナトリウム、亜硫酸塩等が用いられ、pH調整剤としては、たとえば塩酸、酢酸、水酸化ナトリウム、リン酸等が用いられる。

【0014】本発明の眼局所用サイトカイン産生抑制剤が水性懸濁点眼剤として製剤される場合、懸濁化剤として、水溶性高分子化合物、界面活性剤等を適宜使用することができる。水溶性高分子化合物としては、たとえばセルロース誘導体、ビニル系高分子化合物および多価アルコール化合物等が用いられ、セルロース誘導体としては、たとえばメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース等のアルキルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース等のヒドロキシアルキルセルロース等が用いられ、ビニル系高分子化合物としては、たとえばポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、カルボキシビニルポリマー、エチレン無水マレイン酸ポリマー等が用いられ、多価アルコール化合物としては、たとえばポリエチレングリコール(マクロゴール)、プロピレングリコール等が用いられる。界面活性剤としては、たとえばポリソルベート、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、チロキサポール等の非イオン界面活性剤、第4級アンモニウム塩等の陽イオン界面活性剤、アルキル硫酸塩等の陰イオン界面活性剤、レシチン等の両イオン界面活性剤等が用いられる。また、水性点眼剤は、式〔1〕で表される化合物と、その他の添加剤を散剤、顆粒剤、凍結乾燥製剤、錠剤等の固型製剤とし、用時に精製水、その他の媒体に溶解、懸濁させる剤型であってもよい。

hydroxybenzoate), reversible soap (Such as for example benzalkonium chloride, benzethonium chloride, chlorhexidine gluconate and cetylpyridinium chloride), alcohol derivative (Such as for example chloro butanol, phenethyl alcohol and benzyl alcohol), organic acid and its salts (Such as for example sodium dehydroacetate and sorbic acid or its salt), the phenols (Such as for example para chloro methoxy phenol and para chloro metacresol), it can use organic mercury agent (Such as for example thimerosal, nitric acid phenyl mercury and nitro meso- jp11) etc.

[0013] In addition, it can use for example sodium chloride, sorbitol, mannitol and glycerine etc as isotonic agent, for example phosphate (Such as phosphoric acid, sodium phosphate, disodium hydrogen phosphate, sodium dihydrogen phosphate and potassium dihydrogen phosphate), borate (Such as boric acid and borax), citrate (Such as citric acid and sodium citrate), acetate (Such as sodium acetate), it can use amino acid salt (Such as ϵ -aminocaproic acid and sodium glutamate) etc as buffer, it can use for example sodium edetate, the sodium citrate, sodium polyphosphate and sulfite salt etc as stabilizer (chelator), it can use the for example hydrochloric acid, acetic acid, sodium hydroxide and phosphoric acid etc as pH adjustment agent.

[0014] When cytokine production inhibition agent for eye topical of this invention formulation it is done as the aqueous suspension ophthalmic solution, water soluble polymer compound and surfactant etc can be used appropriately as the suspending agent. As water soluble polymer compound, it can use for example cellulose derivative, vinyl type polymeric compound and polyhydric alcohol compound, etc it can use for example methylcellulose, carboxymethyl cellulose or other alkyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose and hydroxyethyl cellulose or other hydroxyalkyl cellulose etc as the cellulose derivative, it can use for example polyvinyl pyrrolidone, poly vinyl alcohol, carboxyvinyl polymer and ethylene maleic anhydride polymer etc as the vinyl type polymeric compound, it can use for example polyethylene glycol (macrogol) and propylene glycol etc as polyhydric alcohol compound. As surfactant, it can use for example polysorbate, polyoxyethylene hydrogenated castor oil, tyloxapol or other nonionic surfactant, quaternary ammonium salt or other cationic surfactant, the alkyl sulfonic acid salt or other anionic surfactant and lecithin or other both ions surfactant etc. In addition, aqueous ophthalmic solution, designates compound and other additive which are displayed with Formula [1] as powder, granule, lyophilizing formulation and the tablets or other solid formulation, at time of business melts in purified water and other medium, is good even with form which suspension is done.

【0015】本発明の眼局所用サイトカイン産生抑制剤は、点眼に通常使用されるpH範囲内に調整して用いるのが有利であり、通常pH3～6、好ましくはpH4～5に調整して用いられる。このような調整には、たとえば塩酸、酢酸、水酸化ナトリウム等が用いられる。化合物〔1〕の配合量は点眼液全体に対して通常0.01～10(W/V)%程度、好ましくは0.1～3(W/V)%程度である。

【0016】本発明の眼局所用サイトカイン産生抑制剤は、点眼に通常使用される浸透圧範囲内に調整して用いるのが有利であり、通常230～450mOsm、好ましくは260～320mOsmに調整して用いられる。このような調整には、たとえば塩化ナトリウム、ホウ酸、グリセリン、マンニトール等が用いられる。

【0017】本発明の眼局所用サイトカイン産生抑制剤が非水性点眼液として製剤される場合には、溶媒としては、アルコール類（例、エタノール、プロピレングリコール等）等や油脂類（例、オリーブ油、ゴマ油、ラッカセイ油、綿実油、ヒマシ油、トウモロコシ油等）等の油性溶剤等が使用される。

【0018】本発明の眼局所用サイトカイン産生抑制剤が眼軟膏剤として製剤される場合には、通常使用される眼用軟膏基剤中に化合物〔1〕を混和し、常法に従って製剤化することができる。化合物〔1〕の配合量は眼軟膏剤全体に対して通常0.01～10(W/V)%程度、好ましくは0.1～3.0(W/V)%程度である。

【0019】眼軟膏剤用の基剤としては、例えばワセリン、プラスチック、流動パラフィン、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース等が好ましい。また、軟膏剤においても、必要に応じて前記の如き保存剤を配合してもよい。

【0020】眼科用ゲル剤は、例えばカルボキシビニルポリマー、エチレン無水マレイン酸ポリマー、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマー、ゲランゴム等を基剤として適宜選択して用いることにより製造することができる。化合物〔1〕の配合量は眼科用ゲル剤全体に対して通常0.01～10(W/V)%程度、好ましくは0.1～3.0(W/V)%程度である。

【0021】また、本発明の眼局所用サイトカイン産生抑制剤には、本発明の目的を損なわない限り、炎症剤、抗アレルギー剤、抗菌剤等の他の薬効成分を適宜配合することもできる。

【0022】本発明の眼局所用サイトカイン産生抑制剤の投与量は、疾患の種類、患者の症状、年齢等によ

[0015] Cytokine production inhibition agent for eye topical of this invention is used adjusting inside the pH range which is usually used for eyedrop, being profitable to use, the usually adjusting pH 3 to 6 and preferably pH 4 to 5. It can use to this kind of adjustment, for example hydrochloric acid, acetic acid and the sodium hydroxide etc. Usually compounded amount of compound [1] is 0.01 to 10(W/V) % and preferably 0.1 to 3(W/V) % vis-a-vis the eyedrop total liquid.

[0016] Cytokine production inhibition agent for eye topical of this invention is used adjusting inside the osmotic pressure range which is usually used for eyedrop, being profitable to use, usually adjusting 230 to 450mOsm and preferably 260 to 320mOsm. It can use to this kind of adjustment, for example sodium chloride, boric acid, glycerin and mannitol etc.

[0017] When cytokine production inhibition agent for eye topical of this invention formulation it is done as the nonaqueous eyedrop liquid, alcohols (Such as example, ethanol and propylene glycol) etc and oils (Such as example, olive oil, sesame oil, peanut oil, cottonseed oil, castor oil and corn oil) or other oily solvent etc is used as the solvent.

[0018] When cytokine production inhibition agent for eye topical of this invention formulation it is done as the eye ointment, in ointment base for eye which usually is used the compound [1] to conventional method, it mixes, following formulating it is possible. Usually compounded amount of compound [1] is 0.01 to 10(W/V) % and preferably 0.1 to 3.0(W/V) % vis-a-vis the eye ointment entirety.

[0019] As base for eye ointment, for example vaseline, Plastibase, liquid paraffin, polyethylene glycol and carboxymethyl cellulose etc are desirable. In addition, placing in ointment and according to need aforementioned way it is possible to combine preservative.

[0020] Selecting appropriately with for example carboxyvinyl polymer, ethylene maleic anhydride polymer, polyoxyethylene - polyoxypropylene block copolymer, gel run rubber etc as base, it can produce gel agent for ophthalmology, by using. Usually compounded amount of compound [1] is 0.01 to 10(W/V) % and preferably 0.1 to 3.0(W/V) % vis-a-vis the gel agent entirety for ophthalmology.

[0021] In addition, if, objective of this invention is not impaired in cytokine production inhibition agent for eye topical of this invention, it is possible also to combine the antiinflammatory, antiallergy drug and antibiotic or other other active ingredient appropriately.

[0022] Dose of cytokine production inhibition agent for eye topical of this invention, types of the disease, it

って異なるが、例えば成人に点眼剤として用いる場合には、1日2～6回、1回1～3滴点眼投与することが好ましい。

【0023】

【実施例】以下、試験例および実施例をより具体的に示すが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

【0024】〔試験例〕化合物〔1〕のIL-6およびTNF- α 産生抑制作用試験

ヒトTリンパ球向性ウイルスI型(HTLV-I)ぶどう膜炎患者の前房水浸出細胞より樹立したT細胞クローン(TCC)を、RPMI-1640培養液〔10%FCS(ウシ胎児血清)添加〕中に、 1×10^6 cells/mlの濃度で、96well culture plate内で被験薬剤存在下で20時間培養した。培養終了後培養上清液を採取し、IL-6およびTNF- α をELISAキットを用いて測定した。被験薬剤として、化合物〔1〕、PGE₂(プロスタグランジンE₂)、デキサメサゾン、ジクロフェナクナトリウム、ケトプロフェン、FK506(タクロリムス水和物)、ヒドロコルチゾン、インドメタシンを用い、それぞれの場合について測定を行った。また、被験薬剤の濃度は、各薬剤について0.1 μ M、1.0 μ M、10 μ Mに変化させた。得られた結果について、培養上清液中のIL-6の濃度を表1に、TNF- α の濃度を表2に示す。

【0025】

differs in symptom and age etc of patient, but when for example adult it uses, as ophthalmic solution 1 day 2 to 6 time, one time 1 to 3 drop point eye it prescribes densely it is desirable.

[0023]

[Working Example(s)] Below, it shows from Test Example and Working Example concretely, but this invention is not something which is limited with these.

[0024] [Test Example] IL - 6 and TNF - production inhibition effect test of compound [1]

From anterior chamber water leaching cell of human T lymphocyte tropistic virus Type I (HTLV - I) uveitis patient the T cell clone (TCC) which is established, in RPMI - 1640 culture fluid (10 % FCS (fetal calf serum) addition), with concentration of 1×10^6 cells/ml, inside 96well culture plate 20 hour was cultured under test chemical agent existing. After culture ending culture supernatant liquid it recovered, it measured IL - 6 and the TNF - making use of ELISA kit. As test chemical agent, compound [1], PGE₂ (prostaglandin E₂), dexamethasone and diclofenac sodium, making use of ketoprofen, FK506 (tacrolimus hydrate), hydrocortisone and indometacin, when it is each one, being attached, it measured. In addition, concentration of test chemical agent, changed in 0.1 M, 1.0 M and 10 M concerning each drug. concentration of IL - 6 in culture supernatant liquid in Table 1, concentration of the TNF - is shown in Table 2 concerning result which is acquired.

[0025]

【表 1】

[Table 1]

クローン	被験薬剤	薬剤濃度			
		添加なし	10 μ M	1 μ M	0.1 μ M
U16	対照 (薬物無添加)	110			
	化合物 [I]		39	95	114
	フロスタグランブ E ₂		311	338	234
	デキサメサゾン		90	121	121
	クロロフェナナトリウム		121	151	134
	ケトプロフェン		99	109	136
U64	対照 (薬物無添加)	490			
	化合物 [I]		185	679	646
	フロスタグランブ E ₂		1168	1268	983
	デキサメサゾン		490	558	499
	クロロフェナナトリウム		660	727	568
	ケトプロフェン		521	553	484
V230-80	対照 (薬物無添加)	331			
	化合物 [I]		39	336	無試験
	FK 506		87	305	309
	ヒドロコルチゾン		163	301	228
	インドメタシン		433	440	無試験
V230-83	対照 (薬物無添加)	246			
	化合物 [I]		31	164	無試験
	FK 506		63	173	240
	ヒドロコルチゾン		104	172	無試験
	インドメタシン		274	280	無試験

表中の数値は培養上清中の IL-6 量 (pg/ml) を示す。

【0026】

[0026]

【表 2】

[Table 2]

クローン	被験薬剤		薬剤濃度			
			添加なし	10 μ M	1 μ M	0.1 μ M
U16	対照 (薬物無添加)	38				
	化合物 [I]			3	38	64
	プロスタグランジン E ₂			41	121	107
	デキサメサゾン			46	70	63
	ジクロフェナクナトリウム			36	38	31
	ケトプロフェン			11	30	22
U64	対照 (薬物無添加)	66				
	化合物 [I]			46	75	19
	プロスタグランジン E ₂			62	45	40
	デキサメサゾン			14	17	18
	ジクロフェナクナトリウム			20	11	27
	ケトプロフェン			17	20	65
V230-80	対照 (薬物無添加)	382				
	化合物 [I]			70	235	無試験
	FK 506			68	241	183
	ヒドロコルチゾン			78	235	199
	インドメタシン			337	405	無試験
V230-83	対照 (薬物無添加)	264				
	化合物 [I]			59	169	無試験
	FK 506			119	86	128
	ヒドロコルチゾン			65	156	無試験
	インドメタシン			66	156	無試験

表中の数値は培養上清中のTNF- α 量 (pg/ml)を示す。

【0027】以上の結果から、化合物 [I] は、HTLV-I ぶどう膜炎眼局所から樹立されたT細胞クローンによるIL-6産生およびTNF- α 産生を顕著に抑制することが明らかとなった。特に化合物 [I] の濃度が10 μ Mの場合には、強いIL-6産生抑制効果およびTNF- α 産生抑制効果を示した。この結果により、化合物 [I] が眼局所においてサイトカイン産生抑制作用を有し、さらに、このサイトカイン産生抑制作用により、眼疾患の予防・治療に有効であることが示唆された。

【0028】下記の処方よりなる製剤を常法に従って製造した。

[0027] From result above, as for compound [1], IL - 6 production and TNF - production became remarkably are controled densely clear with theT cell clone which is established from HTLV - I uveitis eye locality. Especially when concentration of compound [1] is 10 M, strong IL - 6 production inhibitioneffect and TNF - production inhibition effect were shown. With as a result, compound [1] it possesses cytokine production inhibition effect in eye locality,it is effective to prevention and treatment of ophthalmic disease furthermore, with thiscytokine production inhibition effect , it was suggested densely.

[0028] Following formulation which consists of below-mentioned formulation to theconventional method, it

〔実施例 1〕

水性懸濁点眼剤

(配合処方)

化合物〔1〕
1.0 g

酢酸ナトリウム
0.1 g

塩化ナトリウム
0.9 g

ヒドロキシプロピルメチルセルロース
0.2 g

パラオキシ安息香酸メチル
0.026 g

パラオキシ安息香酸プロピル
0.014 g

0.1 N 塩酸
適量

滅菌精製水を加えて全量で
100 ml

(pH 5.0)

【0029】

〔実施例 2〕

水性懸濁点眼剤

(配合処方)

化合物〔1〕
1.0 g

酢酸ナトリウム
0.1 g

マンニトール
5.0 g

チロキサポール
0.1 g

パラオキシ安息香酸メチル
0.026 g

パラオキシ安息香酸プロピル
0.014 g

クロロブタノール

produced.

(Working Example 1)

Aqueous suspension ophthalmic solution

(combination formulation)

Compound [1]	1.0g
Sodium acetate	0.1 g
Sodium chloride	0.9g
Hydroxypropyl methylcellulose	0.2g
Methyl p-hydroxybenzoate	0.026g
Propyl p-hydroxybenzoate	0.014g
0.1 N hydrochloric acid	su itable amount
Including sterile purified water with total amount 100 ml	

(pH 5.0)

[0029]

(Working Example 2)

Aqueous suspension ophthalmic solution

(combination formulation)

Compound [1]	1.0g
Sodium acetate	0.1 g
Mannitol	5.0g
Tyloxapol	0.1 g
Methyl p-hydroxybenzoate	0.026g
Propyl p-hydroxybenzoate	0.014g
Chloro butanol	0.3g

0.3 g

0.1 N 塩酸
適量滅菌精製水を加えて全量で
100 ml

(pH 5.0)

【0030】

〔実施例3〕

水性懸濁点眼剤

(配合処方)

化合物〔1〕
0.5 gリン酸二水素ナトリウム
0.1 g塩化ナトリウム
0.9 gカルボキシメチルセルロースナトリウム
0.2 g塩化ベンザルコニウム
0.005 g0.1 N 水酸化ナトリウム
適量滅菌精製水を加えて全量で
100 ml

(pH 5.0)

【0031】

〔実施例4〕

水性懸濁点眼剤

(配合処方)

化合物〔1〕
0.5 g酢酸ナトリウム
0.1 gグリセリン
2.6 g

ポリビニルピロリドン

0.1 N hydrochloric acid
suitable amountIncluding sterile purified water with total amount
100 ml

(pH 5.0)

[0030]

(Working Example 3)

Aqueous suspension ophthalmic solution

(combination formulation)

Compound [1] 0.5g

Sodium dihydrogen phosphate 0.1
g

Sodium chloride 0.9g

Sodium carboxymethylcellulose 0.2g

Benzalkonium chloride 0.005g

0.1 N sodium hydroxide
suitable amountIncluding sterile purified water with total amount
100 ml

(pH 5.0)

[0031]

(Working Example 4)

Aqueous suspension ophthalmic solution

(combination formulation)

Compound [1] 0.5g

Sodium acetate 0.1 g

Glycerin 2.6g

Polyvinyl pyrrolidone 2.0g

2. 0 g

塩化ベンザルコニウム

0. 005 g

0. 1 N 塩酸
適量滅菌精製水を加えて全量で
100 ml

(pH 5. 0)

【0032】

〔実施例5〕

点眼液剤

(配合処方)

化合物〔1〕

0. 01 g

ホウ酸

2. 0 g

 α -シクロデキストリン

5. 0 g

ホウ砂

適量

塩化ベンザルコニウム

0. 005 g

滅菌精製水を加えて全量で
100 ml

(pH 5. 0)

【0033】

【発明の効果】本発明の化合物〔1〕は、眼局所において優れたサイトカイン産生抑制作用を有するため、眼局所用サイトカイン産生抑制剤、特にIL-6産生抑制剤およびTNF- α 産生抑制剤として有用である。さらに、化合物〔1〕は、この眼局所におけるサイトカイン産生抑制作用による、眼疾患、例えばぶどう膜炎等の眼炎症や、慢性炎症性疾患（ベーチェット病、サルコイドーシス等）においてみられる虹彩毛様体炎等の眼症状、自己免疫疾患（慢性関節リウマチ、若年性関節リウマチ等）においてみられる上強膜炎、強膜炎、乾性角結膜炎、ぶどう膜炎、虹彩毛様体炎等の眼症状、感染症（ウイルス感染症等）による角膜炎、虹彩炎等の眼症状等に対する優れた予防・治療作用を有する。従って、本発明の眼局所用サイトカイン産生抑制剤は、サイトカインが病態形成に関与する眼疾患

Benzalkonium chloride

0.005g

0.1 N hydrochloric acid
itable amount

su

Including sterile purified water with total amount
100 ml

(pH 5.0)

[0032]

(Working Example 5)

Eyedrop liquid

(combination formulation)

Compound [1]

0.01g

Boric acid

2.0g

- cyclodextrin

5.0g

Borax

suitable amount

Benzalkonium chloride

0.005g

Including sterile purified water with total amount
100 ml

(pH 5.0)

[0033]

[Effects of the Invention] Compound [1] of this invention in order to possess cytokine production inhibition effect which is superior in eye topical, is useful cytokine production inhibition agent for eye topical, as the especially IL-6 production inhibition agent and TNF-production inhibition agent. Furthermore, As for compound [1], With cytokine production inhibition effect in this eye topical, iris ciliary body inflammation or other eye symptom which it can try putting in ophthalmic disease, for example uveitis or other eye inflammation and the chronic inflammatory disease (Such as Behcet's disease and sarcoid), in addition to fact that trying putting in autoimmune disease (Such as chronic rheumatoid arthritis and young characteristic rheumatoid arthritis), the scleritis, scleritis and dry

、例えば、ぶどう膜炎等の眼炎症や、慢性炎症性疾患（ベーチェット病、サルコイドーシス等）においてみられる虹彩毛様体炎等の眼症状、自己免疫疾患（慢性関節リウマチ、若年性関節リウマチ等）においてみられる上強膜炎、強膜炎、乾性角結膜炎、ぶどう膜炎、虹彩毛様体炎等の眼症状、感染症（ウイルス感染症等）による角膜炎、虹彩炎等の眼症状等の予防・治療に用いることができる。

angular conjunctivitis , uveitis and the iris ciliary body flame or other eye symptom , it confronts corneal inflammation and iritis or other eye symptom etc with infection (Such as viral infection) and it possesses prevention and treatment action which is superior. Therefore, As for cytokine production inhibition agent for eye topical of this invention, iris ciliary body flame or other eye symptom which it can try putting in ophthalmic disease , for example uveitis or other eye inflammation and chronic inflammatory disease (Such as Behcet's disease and sarcoid) where cytokine participates in disease formation, in addition to fact that trying putting in autoimmune disease (Such as chronic rheumatoid arthritis and young characteristic rheumatoid arthritis), scleritis , scleritis and dry angular conjunctivitis , uveitis and the iris ciliary body flame or other eye symptom , you can use for corneal inflammation and the iritis or other eye symptom or other prevention and treatment with infection (Such as viral infection) .

